

LE TRAITEMENT DE LA FIÈVRE DE MALTE

Historique - Données actuelles

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

le 7 Juillet 1951

PAR

Joseph FIESCHI

né le 30 octobre 1926, à Constantine

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Diplômé de Médecine Tropicale

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la thèse	{	MM. BLANC,	{	Président
		MATTEI		Assesseurs
		RECORDIER RAYBAUD		

IMPRIMERIE FLOURET
156, Boulevard de la Blancarde
MARSEILLE
1951

LE TRAITEMENT DE LA FIÈVRE DE MALTE
HISTORIQUES - DONNÉES ACTUELLES

FACULTÉ MIXTE
DE
MEDECINE GENERALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

LE TRAITEMENT DE LA FIÈVRE DE MALTE

Historique - Données actuelles

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

le 7 Juillet 1951

PAR

Joseph FIESCHI

né le 30 octobre 1926, à Constantine

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Diplômé de Médecine Tropicale

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la thèse	{	MM. BLANC,	Président
		MATTEI	{ Assesseurs
		RECORDIER	
		RAYBAUD	

IMPRIMERIE FLOURET
156, Boulevard de la Blancarde
MARSEILLE
1951

PERSONNEL ENSEIGNANT

DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE GENERALE ET COLONIALE

ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

<i>Doyen</i> : L. CORNIL <i>Professeurs</i> MM. GAUJOUX, AUBARET, AUDIBERT, <i>Honoraires</i> JOYEUX, OLMER, ROCHE, GABRIEL, HEC- KENROTH. <i>Chargé de Cours Honoraires</i> : M. TIAN <i>Secrétaire</i> : J. COMTE	<i>Assesseur</i> : G. MORIN <i>Doyen Honoraire</i> : L. IMBERT <i>Bibliothécaire</i> : M^{lle} PERRIN
---	--

Professeurs

Anatomie	N...
Anatomie Pathologique et Carcinologie Clinique	CORNIL
Bactériologie et Pathologie Générale	POURSINES
Chimie Analytique et Hydrologie	RIMATTEI
Chimie Médicale	DERRIEN
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique chirurgicale Infantile et Orthopédique	SALMON
Clinique Chirurgicale Thérapeutique et Chirurgie Expérimentale	DE VERNEJOU
Clinique Dermatosyphiligraphique	CHARPY
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies Nerveuses	ROGER
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	J. OLMER
Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition.	MONGES
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Obstétricale et Gynécologie	VAYSSIÈRE
Clinique Ophtalmologie	JAYLE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologie et Maxillo Faciale	BREMOND
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histoire Naturelle	BALANSARD
Histologie	ROMIEU



<i>Hygiène et Médecine Préventive</i>	VIOLLE
<i>Médecine légale et Médecine du Travail</i> ..	MOSINGER
<i>Parasitologie</i>	SAUTET
<i>Pathologie Chirurgicale</i>	CARCASSONNE
<i>Pharmacodynamie et Matière Médicale</i>	F. MERCIER
<i>Pharmacie Chimique et Toxicologie</i>	VIGNOLI
<i>Pharmacie Galénique</i>	DELPHAUT
<i>Physiologie</i>	MORIN
<i>Physique Médicale</i>	DUBOULOZ
<i>Stomatologie</i>	BELTRAMI
<i>Thérapeutique</i>	PIERI
<i>(Professeur sans chaire)</i>	ARNOUX

Agrégés libres

MM. BERTHIER	MM. FIGARELLA
AUDIER	IMBERT
BRAHIS	PAILLAS
CHOSSON	RECORDIER
DOR	

Agrégés en exercice

MM. BERNARD	MM. LENA
GRANJON	MONGES Henri
GRISOLI	OLLIVIER
HENRY	OURGAUD
JOUIVE	PAOLI
LAMY	RAYBAUD
LAVAL	VAGUE

Maitres de Conférence-Agrégés

MM. DONNET	MM. PELLISSIER
DUMAZERT	PICARD
GASTAUT	RANQUE
MOURGUE	ROUX

Chargé des fonctions d'agrégé

<i>Pharmacodynamie et Matière Médicale</i>	J. MERCIER
--	------------

A MA MERE

Qu'elle trouve ici l'expression de notre profond amour filial.

A MON PERE

Avec notre reconnaissance infinie de nous avoir guidé dans cette voie. Sa droiture et son honneur seront l'exemple que nous voulons pour notre carrière.

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRERE

Très affectueusement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FRANÇOIS BLANC

Professeur de Clinique Exotique

Professeur Agrégé du Service de Santé Colonial

Il nous a toujours accueilli avec bienveillance dans son service. Son enseignement nous a été et nous sera toujours des plus précieux. Qu'il veuille bien accepter l'hommage de notre profond respect et de notre gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en présidant notre jury de thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MATTEI

Professeur de Clinique Médicale.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RECORDIER

Agrégé Libre

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYBAUD

Agrégé en exercice

A MES MAITRES
DES FACULTES ET DES HOPITAUX
DE LYON ET DE MARSEILLE

A LA MEMOIRE
DES ELEVES DE L'ECOLE
DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE
TOMBES AU CHAMP D'HONNEUR .

A MES CAMARADES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE
ET DU DETACHEMENT DE MARSEILLE

A MES CAMARADES DU PRYTANEE MILITAIRE

PREMIÈRE PARTIE

GÉNÉRALITÉS SUR LA FIÈVRE DE MALTE

1) Historique de la maladie

La Fièvre de Malte, connue également sous les noms de Fièvre Ondulante, Fièvre Méditerranéenne, Méliococcie, Brucellose, est une maladie infectieuse spécifique, contagieuse, de type septicémique, décrite pour la première fois par le clinicien anglais Marston, à Malte, en 1863.

C'est en 1887 que fut découvert l'agent pathogène de la maladie : *Micrococcus Melitensis*.

Le mérite de cette découverte en revient à Bruce, qui put ainsi reproduire la maladie chez le singe.

Dix ans plus tard, Wright montrait que le sérum des malades agglutinait le coccus vu par Bruce ce qui permit ainsi le diagnostic de la maladie par la séro-agglutination.

Enfin, en 1904, Zammit, étudiant à Malte, les causes de la maladie, constatait avec surprise que les chèvres utilisées pour l'expérimentation, quoique saines en apparence, étaient porteuses de virus, que leur sérum agglutinait le méliococque et que leur lait renfermait le microbe. La source de la contagion était ainsi découverte.

Mais ces données ne s'appliquaient pas à tous les cas de Fièvre de Malte. La même maladie peut en effet être réalisée par un germe découvert en 1897 par le vétérinaire danois Bang dans l'avortement épizootique de bovidés et que Miss Evans en 1918 assimilait au microbe de Bruce. Ainsi s'individualisait une Fièvre de Malte d'origine bovine.

Ce n'était pas tout : En 1914, au Etats-Unis, Traum isolait des truies récemment avortées un bâtonnet analogue à celui de Bang et pathogène pour l'homme. Aussi, à la suite d'A. Evans, Fenner et Meyer proposaient en 1921 d'établir un genre *Brucella* comprenant trois types qui sont :

- *Brucella Melitensis*,
- *Brucella Abortus bovis*,
- *Brucella Abortus suis*.

Il était démontré ainsi que la maladie humaine pouvait résulter d'une infection d'origine caprine ou ovine, d'origine bovine ou d'origine porcine.

Parallèlement à cela, en 1910, Cantaloube, médecin dans le Gard, décrivait admirablement les différents aspects de la maladie et posait le problème de la Fièvre de Malte en France, problème que devait éclairer peu à peu les multiples travaux cliniques et bactériologiques poursuivis en particulier par le Centre de Recherches sur la Fièvre Ondulante de Montpellier, sous la direction du professeur Lisbonne.

Enfin, nous ne saurions terminer ce bref historique sans citer le nom de Burnet qui, en 1922, à l'Institut Pasteur de Tunis, obtenait, à partir de cultures de Brucella, un produit, la Mélitine, qui, par intradermo-inoculation donne des réactions d'allergie cutanée, mais qui ne donne ni intoxication, ni sensibilisation, et qui, de ce fait, n'est pas une toxine au sens propre de ce mot.

2) Etiologie

Ainsi que nous l'avons vu ci-dessus, on se trouve donc en présence de trois germes pathogènes qui sont :

— Le mélitocoque de Bruce ou *Brucella Melitensis*, le plus fréquent en France ;

— Le Bacille de Bang ou *Brucella Abortus Bovis* ;

— Le Bacille de Traum ou *Brucella Suis*, rare dans nos pays.

Morphologiquement et immunologiquement identiques, ces trois bacilles ont été réunis, en raison de leur affinité étroite dans le groupe des *Brucella*.

Ce sont de petits cocci, ne gardant pas le gram, très sensibles à la chaleur et aux antiseptiques, mais relativement résistants dans les milieux extérieurs où ils vivent. Ils agglutinent nettement par le sérum des sujets atteints.

Ils créent des infections expérimentales chez presque tous les animaux où ils montrent une prédilection spéciale pour les organes sexuels — orchite chez le mâle, avortement chez la femelle — et ils développent chez les sujets qu'ils touchent un état d'allergie mis en évidence par l'intra-dermo réaction de Burnet.

Leur pouvoir pathogène est très variable : alors que *Brucella Melitensis* est très virulent pour l'homme, *Brucella Abortus* est beaucoup moins agressif.

3) Anatomie pathologique

Les *Brucella* ne secrètent pas de toxine mais agissent par virulence, étant particulièrement aptes à se multiplier dans les humeurs et dans les tissus. Pénétrant chez l'homme parfois par la voie cutanée, le plus souvent par la voie digestive, les *Brucella* traversent la paroi intestinale sans y déterminer de lésions et vont se fixer, point important en ce qui concerne la thérapeutique, dans les divers parenchymes, le système nerveux, les ganglions, la rate, la moelle osseuse, tous gîtes microbiens d'où les *Brucella* sortent ensuite par poussées successives. Leur séjour dans le sang est passager. Les lésions produites au niveau des parenchymes sont des inflammations banales et discrètes. On a signalé parfois des lésions nodulaires pseudo-tuberculeuses. Au cours de l'évolution de la maladie, des rechutes surviennent, rechutes ayant pour point de départ ces gîtes microbiens dont nous venons de parler. Ces rechutes peuvent s'observer parfois deux ans après l'infection primitive.

4) Extension de la maladie

En France, la Fièvre de Malte semble être apparue dès 1882, en Corse, puis en 1901 dans la région de Cannes. La première épidémie identifiée fut celle de Saint-Martial qui fut à l'origine des descriptions de Cantaloube.

Jusqu'en 1914, en dehors de quelques cas isolés dans la région parisienne, on ne signalait sur notre territoire que quelques foyers dans le Gard et les départements limitrophes.

A partir de 1920, avec la reprise de la transhumance des troupeaux, la maladie apparaît dans les départements de la côte méditerranéenne pour remonter, véhiculée par les troupeaux, jusqu'aux régions alpestres du Sud-Est.

En 1931, grâce à une prospection méthodique du Centre de Recherches sur la Fièvre Ondulante de Montpellier, on découvre la maladie dans 59 départements français, l'extension s'étant faite vers la Lorraine, la Franche Comté, l'Alsace.

En 1938, la Fièvre de Malte se manifeste dans le Massif Central et la Normandie, de sorte qu'à cette date, 10 départements seulement paraissent avoir échappé à l'importation de *Brucella*.

A l'heure actuelle, il ne semble pas qu'il y ait un département français dans lequel on n'ait pas signalé de Brucellose et l'on estime que le nombre de cas de Brucellose humaine s'élève en France à 9.000 par an au minimum. La maladie est également observée en Algérie et en Tunisie ; elle est exceptionnelle au Maroc.

Signalée également en A. O. F. (Mauritanie) et en A. E. F. elle semble assez rare en Indochine.

Ainsi, par son énorme extension sur notre territoire, la Fièvre de Malte justifie la prophétie de Charles Nicolle : « La Méliotococcie est une maladie d'avenir. »

5) Etude clinique

Maladie polymorphe, la Fièvre de Malte est une septicémie discontinue à point de départ lymphatique, procédant par décharge, avec colonisation ultérieure et devenant alors une maladie allergisante et une maladie du système réticulo-endothélial.

Débutant par un syndrome infectieux sudoro-algique, la septicémie colonisera le foie, le système nerveux, les os, les organes sexuels, l'appareil respiratoire, l'appareil cardio-vasculaire.

Mais avant d'entreprendre l'étude clinique de la Fièvre de Malte, il faut noter que, parallèlement à son extension géographique, la Fièvre de Malte a subi de telles modifications de sa symptomatologie qu'on ne peut prévoir ce que sera la Fièvre de Malte de demain.

En effet, si, naguère, la forme fébrile ondulante prolongée presque uniquement septicémique et sans lésions organiques était la plus caractéristique, aujourd'hui la Fièvre de Malte tend à devenir une maladie à localisations multiples et l'atteinte viscérale ou tissulaire n'est plus un simple épisode au cours de la maladie, elle en est l'élément principal.

Nous verrons donc rapidement tout d'abord le syndrome infectieux commun et ensuite les localisations viscérales.

1) Le syndrome infectieux commun :

a) Incubation. — Elle est, en moyenne d'une semaine, mais les chiffres extrêmes de 3 à 20 jours peuvent être acceptés.

b) Les signes généraux. — La courbe de température a un aspect ondulant. Mais ces successions d'ondes sont moins fréquentes aujourd'hui et tous les types de courbe sont rencontrés. Les algies sont constantes, il s'agit soit de myalgies, soit d'ostéo-algies, soit d'arthralgies. Elles sont fugaces, mobiles.

Les sueurs sont particulièrement fréquentes au cours des Brucelloses, mais leur intensité est variable. L'état général est peu altéré au début, mais au cours des formes prolongées apparaissent de l'amaigrissement, de l'asthénie, de l'anémie.

Il n'existe aucun signe digestif important.

La rate est habituellement légèrement augmentée de volume. L'hypertrophie hépatique est fréquente.

De même, on note souvent de petites hypertrophies ganglionnaires généralisées (40 % des cas, selon Janbon et Bertrand).

Le sang : le plus souvent le nombre des globules rouges est légèrement diminué.

Les modifications leucocytaires sont plus prononcées : leucopénie (3.500), avec importante mononucléose.

La V. S. H. est peu perturbée, sauf dans les cas d'atteintes viscérales.

Evolution : les ondes thermiques se succèdent, désespérantes de monotonie et de longueur. Chaque rechute frappe de plus en plus un organisme déjà épuisé et à la merci d'infections intercurrentes (congestion pulmonaire, broncho pneumonie, tuberculose).

La convalescence est pénible, trop souvent prolongée et assombrie par la persistance des séquelles d'une des multiples localisations dont nous allons rapidement entreprendre l'étude.

II) *Les localisations viscérales et tissulaires :*

a) Les localisations hépatiques. — Elles sont très fréquentes. On a :

— soit l'hépatisme mélicoccique, qui est un symptôme presque constant, se traduisant surtout par une légère hépatomégalie, des épistaxis, des troubles digestifs, des urines pigmentées ;

— soit l'hépatite franche, comportant des symptômes beaucoup plus accusés et persistants ; ce sont :

— l'hépatomégalie : le foie est gros, régulier, mou, indolore ;

— un syndrome biliaire comportant des urines franchement brunes, des selles décolorées, du subictère, rarement de l'ictère franc ;

— un syndrome hydropigène : œdème malléolaire ;

— un syndrome hémorragique comportant des épistaxis à répétition, des poussées de purpura.

Cette symptomatologie hépatique peut persister longtemps et aboutir à une véritable cirrhose mélicoccique du type des cirrhoses ascitogènes.

b) Les localisations nerveuses. — Elles sont plus tardives que les localisations hépatiques et peuvent survenir des mois, et même des années, après l'infection primitive.

Souvent curables, elles peuvent parfois laisser des séquelles définitives.

1) Les localisations encéphaliques. On a :

— soit des spasmes vasculaires cérébraux atteignant surtout la sylvienne gauche et se manifestant par des troubles sensitifs (hémiparésies), moteurs déficitaires (hémiparésies), excito-moteurs (épilepsies) ; ils peuvent parfois simuler un accès migraireux.

Presque toujours on note une réaction cytologique du liquide céphalo rachidien avec hyperalbuminose ;

— soit des syndromes encéphaliques diffus. Les troubles psychiques en sont les signes dominants : délires aigus systématisés, délire onirique, confusion mentale, hallucination auditive et visuelle, psychose dépressive ;

— soit des syndromes encéphaliques localisés tels que hémiplégie ou hémiparésie durable, syndrome bulbaire ou strié ;

— soit des lésions des nerfs crâniens et, notamment, atteinte du nerf auditif.

2) Les localisations méningées. — Il y a souvent, au début de la maladie, des réactions méningées accompagnant les premières ondes fébriles. Parfois, les signes méningés sont associés à d'autres manifestations nerveuses, et c'est ainsi qu'on a pu individualiser le syndrome encéphalo-méningé.

3) Les localisations médullaires. — On peut observer soit des myélites aiguës précoces, soit des myélites subaiguës tardives. Plus fréquentes sont les méningo-myélites tardives.

4) Les localisations radiculaires et névritiques. — Roger a particulièrement insisté sur l'existence d'un syndrome tardif méningo-myélo-radiculaire. On note également souvent des névralgies, sciatiques principalement.

c) Les localisations osseuses et ostéo-articulaires. — Elles sont tardives en général.

Le type le plus constant d'ostéite est l'ostéite de la paroi antérieure du thorax, qui provoque la lente formation d'abcès simulant les suppurations froides tuberculeuses. On voit également des arthrites et des polyarthrites, mais les manifestations les plus importantes de l'infection brucellienne sont les ostéo-arthrites, qui se lo-

calisent avec élection aux articulations sacro-iliaques et coxo-fémorales et sur la colonne vertébrale (mal de Pott mélitococci que).

d) Les localisations glandulaires. — La plus fréquente est l'orchite. Quelques cas de parotidite ont été observés.

e) Les localisations respiratoires. — Les syndromes les plus fréquents sont les syndromes bronchiques, dont la spécificité a été démontrée par Lisbonne, Janbon et Bertrand, qui ont mis en évidence *Brucella Melitensis* dans l'expectoration. On doit également signaler des syndromes pneumoniques et des cortico-pleurites, ainsi que des pleurésies.

f) Les localisations cardio-vasculaires :

Les brucelloses ne touchent que rarement le myocarde et le péricarde ; par contre, les atteintes de l'endocarde sont mieux connues. Ce sont le plus souvent des endocardites végétantes pouvant être à l'origine d'embolies.

Les manifestations sanguines : épistaxis, gingivorragies, purpura, hémoptysies, métrorragie, hémorragies cérébrales, digestives, ont été notées à des fréquences diverses. Le plus souvent ces manifestations accompagnent un syndrome hépatique ou coexistant avec un certain degré d'hypertrophie splénique.

g) Il existe enfin des formes polyviscérales, le plus souvent mortelles et dans lesquelles on trouve des lésions hépatiques, nerveuses, pulmonaires, cardiaques intriquées. Ces formes sont constamment mortelles soit rapidement (formes viscérales malignes), soit après plusieurs mois, dans la cachexie (formes cachectisantes).

DEUXIÈME PARTIE

BUT DE LA THÉRAPEUTIQUE ET HISTORIQUE DES MOYENS

La Fièvre de Malte, septicémie avec colonisation viscérale, tire son caractère particulier du fait qu'elle constitue essentiellement une maladie à rechute.

Le but de la thérapeutique sera donc double :

- a) Stopper la septicémie ;
- b) Empêcher les rechutes.

Le premier but est, ainsi que nous le verrons plus loin, relativement aisé avec les méthodes et les agents thérapeutiques dont nous disposons actuellement.

Le deuxième but est plus difficile à résoudre. La cause de cette difficulté réside dans le fait que les Brucelloses sont des septicémies à point de départ lymphatique.

En effet, une fois la phase septicémique passée, les *Brucella* se réfugient dans le vaste système réticulo-endothélial dont les différents chaînons constituent autant de gîtes microbiens et autant de réservoirs à l'infection.

C'est alors souvent une période de latence clinique plus ou moins longue qui succède à la phase septicémique, jusqu'au moment où sous une influence quelconque, les germes réfugiés dans les mailles du tissu réticulo endothelial seront à nouveau lancés dans le torrent circulatoire pour s'y multiplier et constituer la rechute.

On conçoit donc toute la difficulté qu'accuse la thérapeutique pour atteindre le germe dans ces gîtes microbiens dont les plus accessibles au clinicien sont les ganglions, la rate, le foie. Il faudra donc utiliser une thérapeutique puissamment bactéricide et bactériostatique en même temps que susceptible d'une diffusion telle que l'imprégnation du système réticulo endothélial soit totalement réalisée.

Mais cette thérapeutique ne devra être réalisée que dans la mesure où son efficacité ne sera pas liée à l'obtention de troubles organiques susceptibles d'apparaître avec une dose thérapeutique suffisante pour atteindre le germe dans son gîte.

Et c'est là que réside la difficulté avec les thérapeutiques anciennes et nouvelles.

En effet, la nécessité d'une concentration et d'une diffusion suffisamment efficace non seulement dans le sang, mais dans les humeurs des tissus de l'organisme, critère suffisant pour l'obtention de la stérilisation, entraînerait souvent l'emploi de doses thérapeutiques nuisibles à la bonne marche des fonctions organiques. On est donc pris dans la thérapeutique des Brucelloses entre l'emploi de doses insuffisantes et la menace d'accidents toxiques. C'est pour cela qu'à peu près tout l'arsenal thérapeutique fut employé contre les Brucelloses.

Si nous parcourons la littérature ayant trait au traitement de la Fièvre de Malte, nous trouvons parmi les anciennes thérapeutiques employées que nous ne citerons que pour mémoire et dont beaucoup ne furent que des essais sans lendemain, les éléments suivants :

1) Des agents physiques : parmi eux :

— La radiothérapie essayée il y a longtemps déjà, par Tunckner, Rudner et Kumberg et encore employée parfois de nos jours pour compléter les thérapeutiques par les antibiotiques (Tapie).

— La téléroentgenthérapie totale employée isolément n'aurait donné à M. Denier que des succès (33 cas traités par cet auteur par deux irradiations de 30 à 40 r chacune, à 8 jours d'intervalle).

-- Les infra-rouges, dont Janbon avait incidemment parlé.

2) Des agents chimiques. Les essais furent très nombreux. Au hasard de la littérature, on note :

— Le salicylate de soude ;

— Les sels mercuriels ;

— L'éthylhydrocupréine ;

— Le cacodylate de soude ;

— Le nucléinate de soude ;

— Le chloroforme ;

— L'hectine ;

- L'uroformine et sa forme spécialisée appelée septicémine;
- La quinine à haute dose ;
- L'urotropine intra-veineuse ;
- La fouadine ;
- La detoxine ;
- Le marrubinate de soude intra-veineux ;
- La nivaquine ;
- Le sulfate d'éphédrine.

— D'un peu plus d'intérêt furent :

— L'Iodobismuthate de quinine appliqué pour la première fois dans la Fièvre de Malte, par J. Mouren, de Marseille, et avec lequel J. Pieri signala des guérisons. Employé à la dose d'une ampoule de 3 cc. en injection intra musculaire tous les deux jours, l'iodobismuthate de quinine provoquait un choc thermique temporaire suivi d'apyrexie.

Si le Quinby tombe peu à peu dans l'oubli, ce ne fut pas cependant une médication inefficace.

— Les arsено-benzènes et parmi eux le novarsénobenzol avec lequel Gourgas aurait eu 81 % de succès.

Le novarsénobenzol se faisait en injections intra-veineuses lentes au rythme d'une injection par semaine en commençant par 0,15, puis 0,30, 0,45, 0,60 gr. Les mêmes phénomènes de choc thermique qu'avec l'emploi du Quinby sont notés lors de l'utilisation de cette thérapeutique.

— Les colorants qui furent employés surtout à l'étranger furent utilisés avec plus ou moins de succès :

- Le mercurochrome ;
- Le trypan bleu, le trypan rouge ;
- La fuschine et son dérivé, le bleu de méthylène ;
- Les dérivés de l'acridine dont :
 - le jaune d'acridine en injections intra-veineuses aux doses de 0,10 le premier jour, 0,20 deux jours après, 0,30 trois jours après, 0,40 quatre jours plus tard.

- La gonacrine ;
- Le rivanol ;
- Les métaux colloïdaux dont :
 - Le collargol ;
 - L'électrargol ;
 - Le rhodium colloïdal ;
 - L'or colloïdal.

Sur le vu des observations cliniques relatives à l'emploi de tous ces agents thérapeutiques, il semble que, dans la mesure où ils auraient eu une action curatrice quelconque, ces agents thérapeutiques doivent leurs succès au choc provoqué par l'injection, en général intra veineuse, du médicament. Vignoli expliquait ainsi, à propos du Quinby, les résultats favorables obtenus dans l'évolution de la maladie : « Certainement les réactions biologiques du milieu dues aux phénomènes de choc répétés ont favorisé cette évolution ».

3) Des agents biologiques.

Dans cette catégorie nous pouvons classiquement distinguer :

1) Les médications biologiques non spécifiques.

Parmi elles : — Les thérapeutiques leucogènes : telles sont l'abcès de fixation (Rozier) et l'injection de pus aseptique que Ranque et Senez employaient sous le nom de prophylactine méliotococcique en injections sous-cutanées ou intra-veineuses à la dose de 1 à 2 cc.

— Les médications de choc : toute méthode susceptible de provoquer un choc fut essayée.

On note ainsi :

- Le sérum glucosé ;
- La protinéothérapie sous forme de peptothérapie ou de lactothérapie réalisée par l'injection de lait de chèvre infectée.
- L'hémothérapie qu'on peut diviser en autothémothérapie, hétérohémothérapie réalisée par l'injection de sang de convalescent ou de malade guéri, autosérothérapie et même autolymphothérapie.
- La vaccinothérapie non spécifique : ainsi furent essayés le vaccin T AB en injections intra-veineuses (Miss Evans, Manson-Bhar) et le vaccin antigrippal.

II) Les médications biologiques spécifiques ou antigénothérapie qu'on pratique en employant :

— Soit des filtrats de *Brucella Mélitensis* ou de *Brucella Abortus* appelés Mélitine ou Abortine ou encore Formo-mélitine, Formo-abortine.

— Soit l'Endoprotéine microbienne de Reilly : formée de protéines extraites de cultures de *Brucella Mélitensis* ou *Abortus*, elle s'utilise en injections intra-musculaires tous les trois ou huit jours à des doses croissantes allant de 1/10^e cc. à 1 cc. Le choc curatif produit par ces injections est fonction de l'allergie.

— Soit la vaccinothérapie sous-cutanée pratiquée avec :

— des auto-vaccins : Lisbonne a signalé avec eux 60 % de succès. Employés à des doses croissantes allant de 1/4 de cc. à 2 cc. au rythme d'une injection tous les 4 jours, les auto-vaccins éviteraient les localisations viscérales.

— Des stocks-vaccins qui sont nombreux. On peut citer notamment :

— le vaccin du Centre G. Doumergue ;

— le vaccin de l'Institut Bouisson-Bertrand, à Montpellier ;

— le vaccin de Duran ;

— le vaccin de Cottès ;

— le vaccin de Ranque et Senez.

Ces stocks-vaccins qui sont obtenus à partir de *Brucella Melitensis*, de *Brucella Abortus* ou de mélange des deux germes sont des vaccins chauffés, stérilisés par l'iode, l'éther ou le fluor, sensibilisés par le sérum de malades ou de convalescents, ou lysés. Leur mode d'emploi est le même que celui des auto-vaccins.

— A cette méthode d'injections sous-cutanées des vaccins antimélicococciques qui, tout en étant parfois efficace, n'est jamais dangereuse, s'oppose la vaccinothérapie intra-veineuse. Après les essais initiaux de Burnet, cette thérapeutique ne fut employée en France qu'en 1935, par Vignoli qui utilisant le vaccin de Pringault aurait eu un gros pourcentage de succès. De même en 1940, Mostepha Kara l'essaya à Oran, en utilisant le vaccin iodé de Ranque et Senez. Enfin, la méthode fut reprise par Janbon et Ber-

trand en 1941, qui utilisèrent le vaccin antimélitococcique de Lisbonne, sans dilution : c'est le vaccin du Centre de Recherches sur la Fièvre Ondulante, de Montpellier, préparé à partir de plusieurs souches de *Brucella* (*Mélitensis*, *Abortus*, *Abortus suis*) tués par la chaleur. Ce vaccin titre environ 3 milliards de germes par cc.

Les accidents de la thérapeutique sont essentiellement représentés par des manifestations d'allergie viscérale (néphrite hématurique surtout) qui guérissent avec l'interruption du traitement.

Les résultat ? ? « Notre expérience nous permet d'escompter la guérison clinique dans 80 à 90 % des cas, lorsque le traitement a été institué dans les premiers mois de la maladie, après l'installation de l'allergie, laquelle apparaît entre le 8^e et le 15^e jour ». Ainsi s'exprimaient Janbon et Bertrand.

Mais ces résultats sont incertains et imprévisibles. De plus, si le tracé thermique, le syndrome douloureux articulaire ou névralgique répondent très heureusement à la méthode, l'action sur les déterminations glandulaires ou viscérales est moins évidentes et cette thérapeutique ne donne rien dans les déterminations tardives intéressant notamment le système osseux et l'appareil neuro-méningé. En un mot, seule la température est influencée. Mais l'intérêt de ce traitement « est de stopper l'évolution septicémique et ses conséquences » (Janbon et Bertrand).

Toute cette biothérapie qu'elle soit spécifique ou non, a pour but de provoquer un choc et relève de la thérapeutique de choc au même titre que les médications chimiques précédentes.

En ce qui concerne l'antigénothérapie qui reste la seule à être, encore parfois employée parmi toutes celles énumérées ci-dessus, l'obtention du choc est nécessaire à l'effet thérapeutique de l'antigène. Or, ce choc étant réglé par le degré d'allergie du malade, on conçoit le rôle primordial que remplit l'intra dermo-réaction de Burnet dans une telle thérapeutique. Il en résultera donc que cette médication, lorsqu'elle sera employée, ne le sera du moins qu'à la période d'allergie et cela pour avoir ses pleins effets thérapeutiques.

Enfin, pour terminer cet historique succinct des divers moyens thérapeutiques employés, nous citerons deux thérapeutiques suggérées par les Folklores locaux que nous rapportent les docteurs A. Raybaud et J. Guerin. Le premier nous parle d'un œnolé à base de

capitules desséchées de chardon bénit et le deuxième d'une décoction Piloselle.

Ces deux méthodes phytothérapiques illustrent bien par la variété qu'elles apportent, les difficultés thérapeutiques que connut la Fièvre de Malte avant la découverte et l'utilisation des agents mycrothérapiques actuels.

TROISIÈME PARTIE

ARSENAL THÉRAPEUTIQUE ACTUEL

1) Les Sulfamides

Le discrédit dans lequel sont tombés les sulfamides en ce qui concerne leur emploi dans le traitement de la Fièvre de Malte n'est pas totalement justifié, car l'on oublie trop souvent que lors de leur apparition, ils furent d'un grand secours et si, à l'heure actuelle, ils sont dépassés par les antibiotiques, il n'en demeure pas moins qu'on ne doit pas les considérer comme totalement inactifs envers les *Brucella*.

Tout d'abord, il faut noter que, en ce qui concerne leur emploi, seule la sulfadiazine et parfois la sulfaméthylidiazine furent utilisées dans la Fièvre de Malte. Cela tient au fait que ces deux substances sont les plus actives envers les *Brucella* et en même temps les moins toxiques envers l'organisme humain. La toxicité du sulfathiazol dont l'activité *in vitro* aurait pu faire recommander l'emploi, empêcha son utilisation dans une maladie de longue haleine, telle que la Fièvre de Malte. En effet, ainsi que nous l'avons exposé au début du chapitre précédent, le problème qui se pose lors de l'emploi des sulfamides dans la Fièvre de Malte est surtout celui de leur toxicité. Or, pour que les sulfamides soient suffisamment actifs, il faut obtenir une concentration de 5 à 10 milligrammes de 100 cc. de sang, ce qui correspond environ à une dose quotidienne de 6 gr. Mais cette dose de 6 gr. répétée assez longtemps, entraîne des réactions toxiques de l'organisme, telles que ictères graves, troubles urinaires ou érythèmes cutanés.

On est donc pris, lors de l'emploi des sulfamides dans les Brucelloses entre les accidents toxiques et l'insuffisance de la thérapeutique.

Tous ces faits expliquent les résultats contradictoires obtenus par les cliniciens, les uns employant des doses insuffisantes, les autres ne craignant pas d'atteindre des doses toxiques. En fait, le résultat de tout ceci fut l'abandon des sulfamides en thérapeutique antimélicoccique, du moins utilisés isolément.

C'est ainsi que, si en 1944, Urshel prétendait obtenir 56,9 % de succès avec les sulfamides employés à la dose de 20 à 30 grammes en 5 à 8 jours, et en recommençant régulièrement la thérapeutique, Neyrat en 1942, ainsi que Bellock et Montresirios, en 1946, n'obtenaient que des effets médiocres.

En 1947, Eisele et Mac Cullough n'observaient avec l'emploi des sulfamides aucune modification de l'évolution clinique, de la température et de la septicémie.

Spink et ses collaborateurs rapportaient que, après avoir infecté des embryons de poulet par *Brucella Abortus*, après traitement par les sulfamides, on retrouvait encore, dans 92 % des cas, des *Brucella* dans le foie de ces embryons.

Transposant ces expérimentations sur le plan clinique, Spink traitait 20 malades en leur donnant 6 gr. de sulfamides par jour, pendant 21 jours et notait dans 6 cas, une guérison définitive dont il attribuait la plus grande part au repos au lit et à l'immobilisation; dans 7 cas l'hémoculture était toujours positive après le traitement, et dans les autres cas, il notait une amélioration provisoire suivie de rechutes cliniques et bactériologiques après cessation du traitement. Malgré cela, les sulfamides n'en restent pas moins utilisés dans la Fièvre de Malte. Leur pouvoir bactériostatique et leur action *in vitro* sur les *Brucella* font qu'ils restent un adjuvant thérapeutique parfois intéressant en association avec les antibiotiques.

2) L'Association Sulfamides - Transfusions sanguines

En 1949, C. Romer, ayant traité deux cas de Fièvre de Malte à *Brucella Abortus*, par une transfusion de 500cc. associée à 8 gr. de sulfamides par jour, pendant 6 ou 7 jours, conseillait devant les résultats favorables de cette méthode de poursuivre les essais thérapeutiques. Holmes et Hugues ont publié également deux cas de Brucellose traitées par la sulfadiazine associée à trois petites transfusions sanguines, avec des résultats encourageants.

Cette méthode qui associe les sulfamides aux transfusions sanguines, critiquée par De Bono, en est restée semble-t-il à ces essais quels qu'en fussent les résultats.

3) La Streptomycine

Si la pénicilline se révéla d'emblée sans effets dans la Fièvre de Malte, il n'en fut pas de même pour la streptomycine qui donna dès les premiers essais de grands espoirs.

En effet, en 1944, Metzger, Schatz et Washmann montraient que la streptomycine empêchait l'évolution de la maladie chez l'embryon de poulet. C'est alors que l'on crut avoir trouvé un agent spécifique anti-mélitococcique.

Mais un peu plus tard, Live, Sperling et Subber tempéraient ces résultats. Ils démontraient que la streptomycine avait un effet bactériostatique sur *Brucella Abortus*, mais faisaient néanmoins des réserves. Dans leurs expérimentations, ils notaient que cet effet bactériostatique était beaucoup plus marqué lorsqu'on traitait dès le début de l'infection les cobayes infectés expérimentalement. Si le traitement de ces cobayes par la streptomycine ne commençait que 8 jours plus tard, les cultures faites à partir de ces animaux sacrifiés, négatives lorsque l'animal était sacrifié le lendemain de la cessation du traitement, redevenaient positives au bout de 8 jours. Ces auteurs notaient également que pour obtenir une stérilisation de ces animaux, il fallait quadrupler la dose de streptomycine. Concordant avec ces résultats, les travaux de Spink et de ses collaborateurs montraient que dans 77 % des cas de Brucellose expérimentale, des embryons de poulet, le foie de ces embryons contenait encore des *Brucella* après traitement par la streptomycine, ce qui, tout en étant nettement supérieur aux résultats obtenus avec les sulfamides (92 %) était encore loin de ce que l'on pouvait attendre d'un antibiotique si actif par ailleurs.

Spink notait encore que, en employant des doses de streptomycine plus fortes, 100 % des embryons étaient totalement stérilisés.

En 1947, Kelly et Henley notaient encore que le streptomycine avait une faible valeur thérapeutique chez la souris et le cobaye infectés par des *Brucella*.

Comme on le voit, le laboratoire nous laissait prévoir les résultats partiels et incomplets de la streptomycothérapie, résultats que la clinique devait confirmer. Si les essais cliniques furent nombreux, les échecs le furent également, tant à l'étranger qu'en France.

A l'étranger, les succès dus à la streptomycothérapie se rapportent surtout à des cas de Brucellose dus en général, soit à *Brucella Abortus* soit à *Brucella Suis*. Cela explique en partie les différences d'activité de cette thérapeutique dans les mains des auteurs étrangers, alors qu'en France les cas traités furent surtout dus à *Brucella Melitensis*, de beaucoup plus virulent. De même il faut tenir compte de l'ancienneté de la maladie et de ses possibilités de rémission spontanée. Ainsi, si Reimann, Elias et Price, Finch, Hexlett, Page, Howe et Heyl eurent de bons résultats, Ho-

mes signale 17 échecs sur 17 cas traités, Spink 13 sur 20 cas ; de même, Pulaski et Anspacher, traitant 17 malades, déclarent n'avoir tiré aucun bénéfice de cette thérapeutique.

Il en est de même pour Nichols et Herrell, Keefer et ses collaborateurs ainsi que pour Harris.

En France, Tapie obtient 8 résultats favorables sur 17 cas, mais il attribue un rôle assez douteux à la streptomycine dans ces succès relatifs.

Quant à Janbon et Bertrand, ils n'eurent que des échecs totaux.

Les doses de streptomycine employées par les auteurs, varient de 2 à 5 grammes par jour, pendant 2 à 3 semaines.

Que peut-on conclure de cette streptomycothérapie ? Le laboratoire nous laissait prévoir les résultats de la clinique : la streptomycine ne stérilisait les animaux infectés que partiellement. La culture de leurs tissus contenait en général des Brucella. Pour obtenir une stérilisation complète et définitive, il fallait quadrupler les doses de streptomycine employées. Peut-on le faire chez l'homme ? Non, semble-t-il ; déjà les doses de 2 à 5 grammes employées quotidiennement par les auteurs se montrent parfois toxiques. C'est ce qu'exprimaient Howe et Heyl en disant que seules de fortes doses de streptomycine sont susceptibles d'agir, mais que les malades se trouvent de ce fait exposés à des complications toxiques.

Confirmation de cela fut donné en France par Janbon et Bertrand. On se trouvait ainsi devant un problème presque analogue à celui posé par les sulfamides.

C'est alors que placés entre l'insuffisance des doses et les complications toxiques, les thérapeutes prirent le parti le plus sage, en l'occurrence, l'abandon de la streptomycothérapie isolée et essayèrent pour pallier à la toxicité de la streptomycine et à son insuffisance thérapeutique d'employer celle-ci en synergie avec les sulfamides espérant que leur adjonction rendrait possible l'emploi d'une thérapeutique efficace et non toxique.

4) L'Association Streptomycine-Sulfamides

L'utilisation thérapeutique de l'association médicamenteuse streptomycine - sulfamides que Pulaski et Anspacher furent les premiers à employer sur le plan clinique (février 1947) se révéla d'emblée très active, plus active, notamment que les deux agents thérapeutiques employés séparément et cela tant au laboratoire qu'en clinique humaine.

C'est tout d'abord Spink et ses collaborateurs qui, expérimentant cette synergie médicamenteuse sur des embryons de poulet, montraient que lorsque ces embryons, infectés par des *Brucella*, étaient traités par l'association streptomycine-sulfadiazine, 24 à 72 heures après l'infection expérimentale, les *Brucella* étaient absentes des cultures de tissus de la majorité des embryons.

Plus précisément, Spink montrait que le foie de ces embryons contenait seulement dans treize pour cent des cas, des *Brucella* après un tel traitement synergique alors que nous avons vu précédemment les différentes proportions obtenues avec la streptomycine et les sulfamides employées isolément et qui étaient respectivement de 77 et 92 %.

Enfin et toujours selon Spink, cette association se montrait active contre les trois souches de *Brucella*.

Cette méthode de traitement, qui tout en étant moins toxique, se montrait la plus active, devait tenter de nombreux auteurs.

A la suite de Pulaski et Anspacher, Eisele et Mac Cullough, Harris et Jett, Spink et ses collaborateurs Scowen et Garrod à l'étranger ainsi que Janbon et Bertrand et Tapie, en France publièrent les résultats cliniques qu'ils obtinrent avec cette thérapeutique. Pour les mêmes raisons que nous avons exposées à propos des sulfamides, c'est la sulfadiazine qui fut choisie. La dose de 6 grammes par jour au rythme de 1 gramme toutes les quatre heures, accompagnée de l'ingestion de 12 à 16 grammes de bicarbonate de soude en doses fractionnées pendant la journée, pour alcaliniser les urines, fut finalement considérée comme la dose optima en ce qui concerne les sulfamides.

La streptomycine fut employée à la dose de 0,50 grammes toutes les 6 heures, en injections intra-musculaires. Ce traitement devait être poursuivi pendant 14 jours pour la streptomycine et pendant 21 jours pour les sulfamides.

Les effets de cette association médicamenteuse sont à envisager sur différents points.

a) Sur la symptomatologie clinique :

Efficacité quasi-constante sur la température : le plus souvent en 7 à 10 jours, la température revient à la normale.

Il en est de même pour les sueurs et les algies mobiles.

L'état général s'améliore nettement dans le même laps de temps.

Sur les déterminations locales, l'efficacité de la thérapeutique est moins évidente : seule l'hépatomégalie banale des Brucelloses

paraît régulièrement influencée. Il est à noter que dans l'hépatite caractérisée, la tolérance du traitement est bonne. Mais le traitement semble sans effets sur les adénites et les orchites, dans les arthrites aiguës ou subaiguës ainsi que dans les ostéo-arthrites chroniques et dans les méningites chroniques.

b) Sur la symptomatologie biologique :

La V. S. H. revient à la normale assez rapidement.

Sur l'hémoculture, l'action est moins nette que sur les manifestations cliniques. L'hémoculture est définitivement négativée au plus dans 60 % des cas.

En résumé, si ce traitement semble doué d'une efficacité réelle et constante, cette efficacité est partielle et limitée.

C'est ainsi que par exemple, sur 23 cas traités, Janbon et Bertrand n'obtiennent la guérison clinique définitive que dans 10 cas.

De plus, malgré le remplacement de la streptomycine par la di-hydrostreptomycine moins toxique, les accidents dus à ce traitement synergique sont encore notables. En définitive, si cette méthode thérapeutique marquait un progrès net en ce sens qu'on pouvait attendre d'elle une résolution clinique constante et parfois une disparition de la symptomatologie biologique, elle n'en demeurerait pas moins imparfaite et même, en ce qui concerne les résultats définitifs, inférieure à la vaccinothérapie : Janbon et Bertrand ainsi que Casteneda estiment à 40 % les guérisons obtenues par l'association streptomycine-sulfadiazine.

On ne peut, en effet, parler de guérison totale avec une thérapeutique qui expérimentalement ne donne pas de tels résultats. Le seul résultat semble être, comme l'ont dit Janbon et Bertrand, le blanchiment : « Il y a seulement blanchiment et non pas stérilisation ».

La notion de ce gîte microbien mis en évidence par ces auteurs explique bien les nombreuses rechutes.

En effet, si par l'action de la streptomycine et de la sulfadiazine, on obtient bien une disparition du syndrome sudoro-algique, une négativation de l'hémoculture, une diminution de l'hépatosplénomégalie, comment peut-on espérer que ces deux substances aient une efficacité quelconque contre les *Brucella* logés dans ces gîtes inaccessibles que sont les ganglions et la moelle osseuse ainsi que les articulations alors que la streptomycine et les sulfamides n'y pénètrent pas.

Et c'est à partir de ces foyers inaccessibles à la thérapeutique que se déversera dans le torrent circulatoire de l'organisme la décharge microbienne constituant la rechute.

Le laboratoire confirme d'ailleurs cela : lorsque l'on expérimente sur le cobaye la septicémie paraît stoppée par la médication; les organes de l'animal sacrifié n'en donnent pas moins une culture de *Brucella*.

Il y a donc effectivement blanchiment et non stérilisation. Résultats donc pratiquement incomplets de la médication et rechutes à prévoir lorsque font partie du tableau clinique primitif des localisations microbiennes. Tels sont les deux faits que l'on doit retenir à l'issue de ces essais thérapeutiques. Mais si on peut prévoir les rechutes, celles-ci ne surviendront pas inexorablement, car par le jeu normal de la défense organique, les *Brucella* logés dans les mailles de système réticulo-histiocytaire peuvent y demeurer à jamais enfouis, tout comme le bacille de Koch dans les calcifications pulmonaires. Quoiqu'il en soit, avec cette nouvelle thérapeutique antimélicoccique, on se trouvait pour la première fois en possession d'un moyen d'action constant sur l'infection Brucellienne, par opposition à la vaccinothérapie intra-veineuse qui, bien que douée d'un pouvoir curatif parfois supérieur, garde ses résultats liés à l'allergie du malade et reste malgré tout imprévisible, quant à son succès définitif.

Cette méthode bien qu'encourageante par ses résultats immédiats n'en demeurerait pas moins incomplète. C'est alors qu'apparut l'auréomycine.

5) L'Auréomycine

Lorsqu'à la suite des travaux de Duggar sur les souches de *Streptomyces Auréofaciens*, l'auréomycine prit place dans l'arsenal thérapeutique, on vit naître de grands espoirs en ce qui concerne le traitement des Brucelloses, vu l'efficacité remarquable de cet antibiotique dans d'autres domaines.

D'une manière générale, les premiers tests de l'activité de l'auréomycine montrèrent que :

— A l'absorption de 1 gramme d'auréomycine toutes les six heures, correspond un taux de 2 milligrammes d'auréomycine par centimètre cube de plasma.

— Après une dose de 0,50 gramme à 0,75 gramme, l'auréomycine apparaît vite dans les urines, son excrétion passant par un maximum 6 à 8 heures après l'ingestion et durant 2 ou 3 jours.

— L'auréomycine n'est en général pas retrouvée dans le L. C. R.

— Les *Brucella* sont sensibles à l'auréomycine à la concentration de 0,75 milligrammes par cc.

— L'action de l'auréomycine est plus bactériostatique que bactéricide.

Après que Shaffer eut montré que l'auréomycine était active expérimentalement sur les souches de *Brucella*, Yow et Margoffin constatèrent à leur tour que, in vitro, cet antibiotique était moins actif, à doses égales, que la streptomycine et qu'il en était de même sur l'embryon de poulet infecté par les *Brucella*. Heilman en mars 1949 mettait en évidence que l'auréomycine ne diminuait pas d'une manière importante le nombre de *Brucella* dans les rates des souris infectées et que l'infection était de ce fait loin d'être stérilisée.

On pouvait alors se demander si l'auréomycine, par ailleurs beaucoup plus active que la streptomycine n'allait pas nous conduire vers les mêmes résultats partiels.

Il appartient aux cliniciens de montrer tout ce que l'on pouvait attendre de l'auréomycine en matière de Brucellose et seulement ce que l'on pouvait en attendre.

C'est à Spink et ses collaborateurs, Braude, Castaneda et Sylva Goytia que revient le mérite d'avoir pour la première fois employé l'auréomycine dans les Brucelloses. Leur première publication qui date de 1948 (décembre) réunissait 24 cas de Brucellose à *Brucella Melitensis*, traités à Mexico. Ces auteurs avaient auparavant traité 65 cas par l'association streptomycine-sulfadiazine.

Les résultats avec l'auréomycine se montrèrent supérieurs à tous ceux publiés jusqu'à cette date.

Ils traitèrent leurs 16 premiers cas par l'association auréomycine-sulfadiazine selon la posologie suivante :

— 0,50 d'auréomycine toutes les 6 heures.

— 1 à 3 grammes de sulfadiazine par jour. La durée du traitement était de 9 à 13 jours.

Les auteurs traitèrent leurs autres malades par l'auréomycine seule et s'aperçurent alors que les bénéfices retirés par l'adjonction de la sulfadiazine au traitement étaient nuls. La posologie de l'antibiotique fut la même (2 grammes par jour) mais les doses initiales furent réduites les trois premiers jours à cause des incidents thérapeutiques.

Comme effets immédiats, Spink et ses collaborateurs notaient alors :

- Une apyrexie en deux ou trois jours ;
- Une prompte amélioration de l'état général ;
- Une négative de l'hémoculture.

Ces résultats étaient obtenus également lorsque les malades étaient traités sur pied, donc n'observant pas le repos au lit, lequel paraît influencer favorablement le cours des Brucelloses.

Ces résultats, Spink les retrouvait presque constamment chez tous ses malades.

Comme accidents de la thérapeutique, Spink et ses collaborateurs notaient que dans 50 % des cas, 8 à 12 heures après le début du traitement, on observait une réaction type Herxheimer : léger choc avec augmentation de la température, diminution de la T. A., accélération du pouls. C'est pour cela que Spink recommandait alors de commencer le traitement par de faibles doses d'auréomycine (0,10 le premier jour, 0,60 le deuxième, 1,60 le troisième et enfin 2 grammes le quatrième).

Des incidents gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées étaient également notés. L'observation de ces malades n'ayant pas un recul suffisant, Spink et ses collaborateurs s'abstenaient alors de toute conclusion sur l'efficacité définitive de leur thérapeutique, mais pensaient que la posologie était insuffisante pour prévenir les rechutes. Continuant leurs expérimentations cliniques, les mêmes auteurs publiaient ensuite 16 cas de Brucellose à *Brucella Abortus* tous traités par l'auréomycine à la dose de 2 grammes par jour pendant 18 jours. Confirmant les bons résultats obtenus dans les Brucelloses à *Brucella Melitensis*, ils mentionnaient notamment la guérison totale d'un cas comportant dans son tableau clinique un ictère et de deux cas d'arthrite infectieuse de la hanche avec présence de *Brucella Abortus* dans le liquide de ponction de l'articulation. Ils concluaient qu'un bénéfice immédiat et durable avait été tiré du traitement par l'auréomycine tant pour ces 16 malades que pour les 24 traités à Mexico et que lors du traitement on n'avait pas avantage à dépasser la dose de 2 grammes par jour. Enfin sur ces 40 cas de Brucellose, Spink notait seulement 6 rechutes (dont 3 à *Brucella Melitensis* et 3 à *Brucella Abortus*).

Par la suite, de nombreux auteurs employèrent l'auréomycine dans les Brucelloses. On peut citer notamment : Conti et Cassano qui, traitant 24 cas de Brucellose à *Brucella Melitensis*, constatent la même action rapide de l'auréomycine sur la température, l'état

général et l'hémoculture. Ils observent 5 rechutes après 6 mois d'observation. Cette action immédiate de l'auréomycine fut également confirmée par Bryer, Schœnbach, Wood et Long, De Bono, Pala, Tice, Lindeck, Harris, Ralston et Payne, Cullough, Magill et Smith. Knight notait que l'auréomycine n'avait aucune action sur l'ostéoarthrite du genou.

En France, c'est Janbon et Bertrand qui présentent la plus importante statistique et c'est à eux que nous devons nous rapporter. Ils publient 50 observations de Brucellose dont 36 furent traitées par 4 grammes d'auréomycine pendant 30 jours et 10 par 4 gr. pendant 7 à 21 jours.

Confirmant les excellents résultats immédiats obtenus avec l'auréomycine sur la courbe thermique, l'état général, certaines localisations viscérales (foie, rate, ganglions), ils notent que l'action de l'antibiotique sur les déterminations ostéo-articulaires fixes est beaucoup moins évidente. De plus, les résultats différés sont beaucoup moins favorables que les résultats immédiats.

Ils obtiennent néanmoins un pourcentage de guérisons stable s'élevant à 86 % et concluent en mettant en évidence la discordance qui existe entre les résultats immédiats, remarquables par leur rapidité, leur pureté et leur constance et la possibilité d'échecs ultérieurs. Ils recommandent de compléter le traitement par une stimulation de l'immunité à l'aide d'une thérapeutique vaccinnante. Ils notent également qu'une posologie élevée n'est pas nécessaire pour l'obtention d'un succès définitif.

Mais quelles étaient les réactions de l'organisme humain à cette thérapeutique. ? ?

Harold J. Harris, après avoir traité 135 cas de Brucellose chronique par l'auréomycine à la dose de 25 grammes en 10 jours, fait un tableau des principaux accidents dus à l'auréomycine et que nous résumons ci-dessous ; il décrit en effet :

- 1) Une réaction type Herxheimer dès le début du traitement.
- 2) Des troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, anorexie, douleur épigastrique, brûlures et diarrhées,
- 3) Des manifestations cutané-muqueuses : pharyngoglossite avec éruption vésiculo-papuleuse ; lésions vaginales, vulvaires, anales (eczéma suintant anoscrotal ou vulvaire).
- 4) Des perturbations hématologiques : éosinophilie, diminution modérée des hématies et des polynucléaires. Rarement ont été observés des syndromes hémorragiques. Ces troubles, et particulièrement les troubles cutané-muqueux seraient dus à une défi-

cience des composants du groupe des vitamines B (Riboflavine surtout) ayant pour cause la destruction de la flore intestinale nécessaire à leur synthèse et à leur utilisation.

De plus, Harris ayant isolé, de l'exsudat vaginal de 7 malades atteints de troubles vagino-vulvaires, *Candida Albicans*, il semblerait selon cet auteur que *Candida Albicans*, hôte normal de l'intestin, puisse augmenter sa virulence et son développement du fait de la destruction de la flore bactérienne intestinale par l'auréomycine pour envahir ensuite les tissus dont la résistance est diminuée par la déficience des vitamines du complexe B due également à la destruction de la flore intestinale.

Donc, pour prévenir ces troubles, il est nécessaire de donner aux malades en traitement par l'auréomycine les vitamines du complexe B et cela non pas par os, mais par la voie parentérale.

Tous ces accidents sont confirmés par les différents auteurs tant étrangers que français qui utilisèrent l'auréomycine dans le traitement des Brucelloses.

Que nous faut-il donc conclure de cette utilisation thérapeutique dans le traitement des Brucelloses ?

Plusieurs points sont à préciser :

1) La posologie. Les doses quotidiennes et totales employées ont été variables. En général, il semble d'après les observations publiées qu'une dose quotidienne de 2 grammes par jour pendant environ 15 jours, soit à la fois nécessaire et suffisante et qu'une posologie beaucoup plus élevée ne donne pas des résultats définitifs supérieurs.

2) Les accidents thérapeutiques : réaction d'Herxheimer, phénomènes gastro-intestinaux et cutanéomuqueux ne semblent pas être d'une telle gravité que l'on soit dans l'obligation d'interrompre la cure d'auréomycine. De plus, l'adjonction de vitamines du complexe B atténue ces troubles dans une grosse part.

3) Les résultats : les résultats immédiats sont remarquables par leur constance et leur rapidité, mais les succès définitifs le sont moins. Si Janbon et Bertrand, ainsi que Spink estiment à 70 % environ le pourcentage de guérison définitive, Collough, Magill et Smith observent 8 rechutes cliniques ou bactériennes sur 12 cas traités. Et il est probable que l'observation prolongée des malades auréomycinés donne des résultats définitifs plus proches de ces derniers chiffres que ceux de Spink et de Janbon et Bertrand.

Le problème de la thérapeutique spécifique des Brucelloses n'est donc pas encore résolu avec l'auréomycine, qui ne réalise pas la stérilisation de l'organisme humain.

En effet, si d'une part, l'auréomycine a une action déterminante sur les germes en circulation, ce qui se traduit par une guérison rapide de la septicémie, si d'autre part, elle pénètre dans les organes très vascularisés, d'où son action sur les déterminations viscérales telles que le foie, la rate, les poumons, elle ne pénètre par contre que difficilement dans les tissus lymphoïdes ou myéloïdes qui constituent ainsi autant de gîtes microbiens, futurs générateurs de rechutes.

Ainsi donc, tout comme l'association streptomycine-sulfadiazine, mais à un degré supérieur, l'efficacité de l'auréomycine est limitée et ne s'exerce avec constance que sur les manifestations septicémiques des Brucelloses.

6) La Chloromycétine

D'action sensiblement identique à celle de l'auréomycine, la chloromycétine n'en a pas les inconvénients, ce qui amènerait certains auteurs à préférer son utilisation à celle de l'auréomycine.

Il n'en demeure pas moins que des rechutes surviennent aussi nombreuses qu'avec l'auréomycine.

7) La Terramycine

Dernière née dans la gamme des abiotiques, la Terramycine (Herrel, Heilmann, Wellman, Bartholomew, Cullough, Magill et Smith) peut être entièrement assimilée à l'auréomycine et à la chloromycétine quant à son action antimélitococcique.

Cullough et ses collaborateurs après avoir traité 11 Brucelloses par l'auréomycine et 12 par la chloromycétine obtiennent des résultats sensiblement identiques chez 16 malades traités par la terramycine.

Chloromycétine et terramycine sont utilisées aux mêmes doses que l'auréomycine, c'est-à-dire, 2 ou 3 grammes par jour pendant 15 jours en moyenne.

Il semble que la très faible toxicité de la terramycine permette l'emploi de doses plus élevées.

8) Les Associations médicamenteuses récentes

Nous venons de voir que si l'emploi des derniers antibiotiques marquaient un net progrès dans la thérapeutique de la Fièvre de Malte, en ce sens que l'on pouvait attendre d'eux une rémission rapide et constante de la symptomatologie tant clinique que biologique, il n'en demeurerait pas moins que les résultats définitifs restaient partiels et incomplets. C'est pourquoi les bons résultats obtenus par l'association streptomycine-sulfadiazine dont les effets thérapeutiques étaient nettement supérieurs à l'action de chaque médication utilisée séparément devait naturellement inciter les thérapeutes à tenter l'emploi de nouvelles associations synergiques médicamenteuses devant les échecs relatifs et répétés des différents antibiotiques employés isolément.

a) Les associations d'Antibiotiques

C'est Heilman qui, le premier, étudia, dans son laboratoire de la clinique Mayo, les effets des différents antibiotiques et agents chimiothérapiques utilisés seuls et en combinaison dans le traitement des infections brucelliennes expérimentales de la souris.

Cet auteur put alors constater que ni l'auréomycine, ni la chloromycétine employées isolément ne diminuaient dans une forte proportion le nombre de *Brucella* dans la rate des animaux infectés, mais que par contre, en utilisant l'association auréomycine-dihydrostreptomycine on obtenait une diminution très fortement marquée. Et Heilmann ajoutait que si l'infection n'était pas complètement stérilisée, cette combinaison n'en demeurerait pas moins la plus active dans le traitement de l'infection expérimentale. L'addition des sulfamides ne donnait pas de meilleurs résultats.

Transposant ces expérimentations en clinique humaine, Herrel et Barber traitèrent à partir de 1949 par l'association auréomycine-dihydrostreptomycine 35 cas de Brucellose dont 25 cas à hémoculture positive et 10 cas à hémoculture négative, mais à séro-diagnostique fortement positif.

Parmi les Brucelloses à hémoculture positive :

- 10 étaient dues à *Brucella Abortus* ;
- 7 étaient dues à *Brucella Melitensis* ;
- 7 étaient dues à *Brucella Suis* ;
- 1 était due à des *Brucella* non identifiés.

Tous ces malades furent observés pendant une période allant de 8 à 19 mois, et une seule rechute fut enregistrée sur l'ensemble de ces 35 cas.

En plus des résultats immédiats obtenus avec l'emploi isolé de l'auréomycine, Herrel et Barber obtiennent une diminution rapide de l'hépatosplénomégalie et notent que cette nouvelle thérapeutique semble agir avec succès sur les déterminations osseuses, urinaires et cardiaques. Les doses employées furent les suivantes :

— Auréomycine per os : 0,750 gr. toutes les 6 heures.

— Streptomycine en injections intra-musculaires : 2 gr. en deux injections par jour.

La durée du traitement était de 12 à 14 jours.

Lorsque le malade est porteur de lésions localisées avec culture positive, Herrel et Barber recommandent de prolonger le traitement pendant 28 jours en conservant la même dose d'auréomycine mais en n'injectant qu'un gramme par jour de streptomycine en deux fois : 0,50 le matin, 0,50 le soir.

Les accidents thérapeutiques sont nuls avec ces doses ; les résultats sont ceux que nous avons signalés plus haut : une rechute symptomatique sur 35 cas traités. Bien que l'adjonction des sulfamides soit jugée inutile, sinon dangereuse par Herrel et Barber, Eisele et Mac Cullough dans le but de potentialiser les effets de la streptomycine utilisent l'association auréomycine-streptomycine-sulfadiazine. Ils publient ainsi des résultats portant sur 7 cas traités et qui, après une période allant de 2 à 12 mois, n'ont pas présenté de rechutes. Ces auteurs n'emploient que 2 grammes de chaque antibiotique et 6 grammes de sulfadiazine par jour et maintiennent le traitement par les sulfamides quelque temps après les antibiotiques.

Ces excellents résultats, Janbon et Bernard les obtiennent également en traitant 4 cas de Brucellose par l'association auréomycine-streptomycine et 1 cas par l'association chloromycétine-streptomycine sans obtenir de rechutes.

b) Vaccinothérapie intra-veineuse associée à mycothérapie

C'est surtout en France, par Janbon et Bertrand que cette association fut employée et cela pour les raisons suivantes :

« D'une part, l'antigénotherapie et notamment la vaccinothérapie intra veineuse représente une thérapeutique inégalée par son effet sédatif souvent spectaculaire sur les déterminations ostéo-articulaires douloureuses. D'autre part, sur le plan théorique, son action peut s'exercer en remaniant les lésions locales et en augmentant peut-être leur perméabilité à l'antibiotique ainsi qu'en stimulant les processus immunitaires » (Janbon et Bertrand).

Ces auteurs publient ainsi 20 cas traités par l'association auréomycine-vaccinothérapie intra-veineuse et 3 cas par l'association chloromycétine-vaccinothérapique intra-veineuse. Les résultats bruts sont sensiblement les mêmes que lors de l'utilisation isolée de chaque antibiotique. Mais l'analyse des cas ainsi traités, montrant que la vaccinothérapie a été appliquée tantôt après un échec partiel de l'auréomycine, tantôt en présence de cas à détermination locale ordinairement résistante, confère selon Janbon et Bertrand une indiscutable valeur au pourcentage de succès enregistrés.

CONCLUSIONS

La Fièvre de Malte, septicémie à point de départ lymphatique avec colonisation ultérieure pose en ce qui concerne sa thérapeutique un double problème à savoir :

- 1.) la guérison de la septicémie ;
- 2.) la guérison des déterminations locales et la prévention des rechutes.

Un nombre important de médications tant physiques, chimiques, biologiques qu'antibiotiques furent utilisées dans cette affection dont la tenacité ne découragea cependant pas les thérapeutes.

Parmi tous les moyens utilisés, deux seulement sont susceptibles d'être retenus à l'heure actuelle. Ce sont d'une part, les antibiotiques (streptomycine, auréomycine, chloromycétine et terramycine) et d'autre part l'antigénothérapie sous forme de vaccinothérapie intra-veineuse.

Mais la difficulté demeure, quant au choix et à l'association de ces différents moyens.

Pas plus que la vaccinothérapie, les antibiotiques les plus récents ne guérissent à eux seuls, définitivement et constamment la Fièvre de Malte.

Si la mycothérapie est douée d'une action constante et immédiate sur la phase septicémique des Brucelloses, il n'en demeure pas moins que des rechutes surviennent et que cette thérapeutique est d'une efficacité douteuse envers certaines localisations (ostéo-articulaires et méningées surtout).

La vaccinothérapie intra-veineuse quoique plus imprévisible dans ses résultats garde encore toute sa valeur, car elle semble douée d'une efficacité plus grande envers certaines déterminations locales et dans certaines formes particulièrement résistantes. C'est pourquoi, devant les échecs partiels de chacune de ces thérapeutiques, la tendance actuelle est aux associations médicamenteuses. Tandis qu'à l'étranger l'association de la streptomycine avec l'auréomycine ou la chloromycétine semble avoir la première place, en France, les essais les plus importants ont été effectués avec l'association de la vaccinothérapie et des deux derniers antibiotiques.

Mais des études faites tant au laboratoire qu'en clinique humaine, il ressort qu'il n'est pas indifférent de traiter une Fièvre de Malte par l'une ou l'autre de ces méthodes et qu'actuellement, nous aurons à considérer dans la thérapeutique des Brucelloses deux périodes différentes, chacune correspondant à une méthode particulière de traitement :

1) A la période de début de la maladie, le malade a une intra-dermo-réaction à la mélitine négative : c'est la période anté-allergique. L'organisme humain ne s'est pas encore défendu ; il n'est pas non plus en état de se défendre par ses propres moyens. De plus, les *Brucella* n'ont peut-être pas encore trouvé un refuge suffisamment sûr dans les gîtes microbiens. On peut alors espérer stériliser l'organisme. Dans ce but, il faut utiliser les antibiotiques les plus puissants en association. Les meilleurs résultats sont obtenus en associant la streptomycine à raison de 2 grammes par jour à l'auro-mycine, la chloromycétine ou la terramycine à raison de 3 grammes par jour pour un traitement d'une durée de 15 jours, en moyenne.

2) Par contre, à la période allergique de la maladie, période caractérisée par une intra-dermo positive, l'organisme se défend, il réagit déjà de lui-même. Il faut donc aider à cette défense organique tout en luttant contre les germes en cause.

Au traitement précédent, il sera donc utile et raisonnable d'adjoindre une médication susceptible de fournir à l'organisme humain une arme dont il puisse se servir de lui-même. On fera donc appel dans ce but à la vaccinothérapie intra-veineuse employée selon la méthode préconisée, par Janbon et Bertrand. Employée simultanément avec les antibiotiques, cette médication biologique spécifique qui aide le malade à remanier son système réticulo-endothélial où sont logés les *Brucella* peut permettre également une meilleure pénétration des antibiotiques dans les foyers microbiens.

Le pourcentage de succès obtenus à l'étranger avec l'association d'antibiotiques s'élève à 100 %.

En France, les cas traités sont trop nombreux pour que l'on puisse établir une statistique. Néanmoins les premiers essais sont encourageants et seul le traitement d'un plus grand nombre de cas pourra nous permettre de nous prononcer définitivement sur l'efficacité réelle de ces nouvelles méthodes de traitements.

Ainsi donc, les imperfections et les lacunes de la thérapeutique de la Fièvre de Malte, imperfections et lacunes qui étaient très nombreuses jusqu'à ces derniers temps tendent à disparaître.

Le premier problème thérapeutique est définitivement résolu : on peut se rendre maître d'une Fièvre de Malte dans un bref délai et à coup sûr. Mais actuellement, des rechutes surviennent encore; néanmoins, les essais faits avec les associations médicamenteuses les plus récentes sont de nature à nous porter à l'optimisme en ce qui concerne l'avenir des Méliococciques.

OBSERVATIONS

Observation n° 1 :

R... R. Il s'agit d'un soldat, jeune, appelé de la classe 1949-2, âgé de 21 ans, incorporé le 18 octobre 1949, et affecté à la base aérienne d'Istres, comme mécanicien d'aviation.

Il exerce dans le civil la profession de charpentier de marine et est originaire d'Arles.

Il est hospitalisé dans le service de Médecine, du professeur Blanc, à l'hôpital Michel-Lévy, le 24 juin 1950 pour : « Syndrome fébrile à type ondulant, chez un sujet présentant une splénomégalie ». Il se plaint à l'entrée dans le service d'asthénie, d'anorexie, de polydypsie et de douleurs gastriques à type de brûlures.

Il raconte l'histoire suivante : dans ses antécédents rien de spécial à signaler. Il fait remonter le début de l'affection actuelle aux environs du 1er juin 1950. Il aurait présenté à cette époque de l'asthénie, de l'anorexie et des sueurs. Le 6 juin, à ces symptômes s'ajoute un état fébrile oscillant entre 38 degrés 2 et 37 degrés 7. Le malade est alors admis à l'infirmerie de son corps. Les sueurs sont abondantes, la nuit surtout et le malade ressent des myalgies localisées aux quatre membres. Il ne signale pas de douleurs articulaires. Son transit intestinal est normal. Son séjour à l'infirmerie sera de 10 jours. Il y recevra un traitement symptomatique constitué par du cacodylate de soude et de la strychnine.

La température se maintient aux alentours de 37 degrés 5. Le malade est envoyé le 16 juin en convalescence dans sa famille, pour 10 jours.

En Arles, au cinquième jour de sa convalescence, retour de l'état fébrile (38 degrés 5) qui persiste jusqu'à la fin de sa convalescence. Le malade rejoint son corps à Istres et devant la persistance du syndrome fébrile sudoro-algique, il est hospitalisé le 24 juin 1950.

L'examen du malade montre alors un bon état général, une température de 38 degrés 2 ; appareil digestif : langue propre, transit intestinal normal, abdomen souple, foie de dimensions normales, non douloureux, rate non perceptible.

Appareil cardio-vasculaire : bruits du cœur normaux. Pouls à 84. T. A. : 12,5 - 6.

Appareil respiratoire : poumons cliniquement et radiologiquement normaux. Par ailleurs : R. A. S.

Les examens de laboratoire suivants sont pratiqués :

Le 24-6-50 : sang : V. S. H. : 15 mms 1ère heure,
30 mms 2ème heure.

Globules rouges : 5.000.000;

Globules blancs : ~ 8.000;

Poly neutro : 52 % ;

Poly éosino : 4 % ;

Lympho : 11 % ;

Mono : 33 %.

Le 26-6-50 : Médullo-culture : moelle diluée qualitativement normale. Pas d'hématies granuleuses constatées. La médullo-culture reste stérile le 3ème jour. L'intra-dermo réaction à la mélitine est négative.

Urine : sucre et albumine : néant ;

sédiments : r. a. s.

Selles : présence de kystes d'amibes du colon.

Le 28-6-50 : séro-diagnostic de Wright : négatif.

Pas d'hématozoaires.

Le 30-6-50 : le malade présente une angine rouge banale.

Le 2-7-50 : accès fébrile à 40 degrés 2.

Le 5-7-50 : médullo-culture pratiquée le 26-6-50 montre le développement de *Brucella* (*Mélitensis* vraisemblable).

Le 8-7-50 : le malade est mis au traitement suivant :

— Streptomycine : 1 gr. 50 par jour ;

— Sulfadiazine : 6 gr. par jour pendant 7 jours.

A cette date, la V. S. H. est à : 1ère heure : 38 mms ; 2ème heure : 87 mms.

Le 14-7-50 : clocher thermique en fin de traitement.

Le 15-7-50 : à l'issue du traitement, les différents symptômes se sont amendés.

Le 31-7-50 : le malade présente un bon état général : apyrexie depuis la fin du traitement. Reprise de l'appétit et des forces. Reprise de poids de 3 kilog. en 13 jours.

Le 1-8-50 : le malade sort de l'hôpital cliniquement guéri.

Sa V.S.H. est à : 23 mms 1ère heure.

50 mms 2ème heure.

L'origine de la maladie semblerait résider dans l'ingestion de fromage de chèvre de fabrication locale (Istres) et acheté par la base aérienne pour l'ordinaire de la troupe.

A noter que le malade dit n'avoir mangé de ce fromage que lors d'un seul repas, qu'il situe vers la fin avril. Il prétend de plus ne pas boire de lait à Istres. De plus, de nombreux cas de Fièvre de Malte, nous ont été signalés à Istres, parmi les mêmes contingents d'appelés.

En résumé :

Mélitococcie caractérisée :

— Cliniquement par un syndrome fébrile surodo-algique ;

— biologiquement par une médullo-culture positive et traitée par l'association streptomycine-sulfadiazine.

Pas de rechutes connues à ce jour.

Observation n° 2 :

A.. A., jeune soldat de 2ème classe, âgé de 21 ans, appelé avec sa classe 1949-2 et affecté à la Base aérienne 125, à Istres. Il est facteur auxiliaire des P. T. T., à St Louis, Marseille.

Entre dans le service le 2-6-50, transaté du service O. R. L pour « température persistante et inexpliquée, par les accidents auriculaires présentés par le malade ».

Se plaint à son entrée dans le service de :

— Etat fébrile persistant depuis 1 mois environ ;

— céphalées diffuses avec sensation de battements au niveau de la mastoïte droite et bourdonnements d'oreilles. Pas d'otorrhée ?

—asthénie, anorexie.

Le malade raconte ; Otorrhée droite depuis l'âge de 10 ans et apparaissant depuis chaque année. Il fait remonter le début de l'état actuel à la mi-avril. Vers cette époque, il aurait présenté de l'anorexie, une importante asthénie, des céphalées diffuses, avec sensation de tête lourde et bourdonnements dans les oreilles ainsi que des lancements.

Ce syndrome est intermittent, ce qui fait que le malade traîne ainsi jusqu'au 3 mai. A cette date, il est admis à l'infirmerie de son corps, avec le diagnostic d'otite moyenne aigue grippale.

Il présente assentielllement à ce moment un pyrexie à 38 degrés 7 et se plaint de son oreille edroite ainsi que d'une anorexie totale.

Durant son séjour à l'infirmerie, il subit un traitement symptomatique.

Le 12-5 50 : le malade est envoyé en consultation O. R. L. à l'hôpital Michel Lévy. L'examen O. R. L. montre alors une oreille droite dont les repères sont conservés sur la partie supérieure du tympan. Un traitement classique est prescrit.

Le 19-5-50 : devant la persistance de la symptomatologie, le malade est de nouveau envoyé en consultation O. R. L. L'examen ne montre alors aucune amélioration mais on note, au contraire, qu'à la diaphanoscopie, le sinus maxillaire droit s'éclaire mal. Le médecin spécialiste demande alors l'hospitalisation du malade dans le service O. R. L. de Michel Lévy.

Le 20-6-50 à son entrée dans le service O. R. L. le malade se plaint de céphalées diffuses, d'asthénie et d'une constipation opiniâtre.

L'examen du malade montre alors :

— tympan droit : rougeur du manche du marteau et des replis tympano malléolaires, perforation de la membrane de Schrapnell.

— tympan gauche : normal, repères conservés.

Pas de points douloureux auriculaires ni mastoïdiens.

L'examen général du malade montre :

— Un état fébrile oscillant entre 38 degrés le matin et 39 degrés le soir.

— Un pouls ralenti ;

— un état saburral des voies digestives.

Par ailleurs, l'examen clinique est négatif.

Le 23-5-50 : glcubles rouges : 4.000.000 ; globules blancs : 8.000, dont 71 % de lymphocytes, 5 % de monocytes et 24 % de polynucléaires neutro.

Le 27-5-50 : Hémoculture négative.

Le 29-5-50 : L'examen de l'oreille droite ne montre aucun signe inflammatoire. Le tympan est de coloration normal.

Absence de suppuration.

Mais l'asthénie du malade est croissante. Il présente ce jour un clocher thermique à 40 degrés, son pouls est à 96.

Le 30-5-50 : sang : globules blancs : 6.400 dont lymphocytes : 61 %, monocytes : 3 %, Poly neutro : 34 %, poly éosino : 2 %.

Urine : sucre : néant ;

albumine : 0,20 % o.

Cuti-réaction : négative.

Le 31-5-50 : devant l'état fébrile persistant présenté par le malade, il est pratiqué une ponction lombaire qui montre un liquide céphalo-rachidien eau de roche, une tension du L. C. R. au manomètre de Claude égale à 19, une manœuvre de Quickenstedt positive des deux côtés.

L'examen du L. C. R. montre au points de vue chimique :

Albumine : 0,15 gr. pour mille ;

Gluucose : 0,50 gr. pour mille ;

Chlorures : 5,6 gr. pour mille.

Du point de vue cytologique : 2,2 éléments blancs à la cellule de Nageotte.

Du point de vue bactériologique : absence de B. K.

Le 2-6 50 : le malade est alors transféré dans le service de Médecine.

A son entrée dans ce service, il présente un état fébrile oscillant entre 37 degrés 5 et 38 degrés 7. Une angine avec ulcération type Duguet sur le pilier antérieur droite, une polymicroadénopathie, une rate palpable à bout de doigt.

Par ailleurs, l'examen clinique est négatif.

On pratique alors les examens suivants :

Un prélèvement de gorge qui montre de rares bacilles fusiformes, de très nombreux spirochètes buccaux, pas de tréponèmes identifiables. Une intra-dermo à la mélitine est négative.

Un séro-diagnostic de Wright : 1/1.000.

Un séro diagnostic de Vidal : T = 0;

: A : 1/100;

: B : 1/100.

Une hémoculture qui est toujours négative au 6ème jour.

Un B. W qui est négatif ;

Une V.S.H. : 1ère heure : 15 mms ;
2ème heure : 35 mms.

Le 8-6-50 : une médullo-culture est pratiquée. Elle restera négative.

Une adéno-culture pratiquée le même jour montre le développement de *Brucella* (*Mélitensis* vraisemblablement) le 3ème jour.

Le 12-6-50 : sédimentation : 19 - 48.

Le 13-6-50 : le traitement suivant est alors institué :

— Streptomycine : 1 gr. 50 par jour, en 4 injections, pendant 7 jours ;

— Sulfadiazine : 6 gr. per os par jour, pendant 10 jours.

Le 20-6-50 : l'intra-dermo à la mélitine est très fortement positive à la 6ème heure, estompée à la 24ème heure.

Le 23-6-50 : à la suite du traitement, la température qui oscillait entre 38 degrés et 39 degrés ne dépasse plus 37 degrés 5.

Le 24-6-50 : la V. S. H. est à 10 mms - 31 mms.

Le malade ressent une nette amélioration de son état général, il a bon appétit et déclare se sentir bien.

Le 2-7-50 : la température recommence à osciller entre 37 degrés 5 et 38 degrés 5.

La V.S.H. tend par contre à revenir à la normale.

Le 9-5-50 : reprise du traitement précédent :

— Streptomycine : 1 gr. 50 par jour pendant 7 jours ;

— Sulfadiazine : 6 gr. par jour pendant 10 jours.

Ce traitement amène une apyrexie à partir du 13-7-50. Apyrexie qui se maintiendra jusqu'au 2-8 50 date à laquelle le malade sortira de l'hôpital.

A sa sortie, il présente un bon état général. Il a repris 11 kilos, depuis son entrée à l'hôpital et son poids actuel est ainsi supérieur à son poids normal.

La V.S.H. est à : 1ère heure : 3 mms ; 2ème heure : 9 mms.

Epidémiologie : Il semble que l'origine de cette mélitococcie soit la même que celle du cas précédent (ingestion à Istres de fro-

mage de chèvre de fabrication locale, 10 à 15 jours avant le début des premiers symptômes).

En résumé :

Mélitococcie caractérisée par :

— Cliniquement : un état fébrile persistant accompagné d'une atteinte de l'état général assez prononcé ;

— biologiquement par une adéno-culture positive (*Brucella Melitensis*) ;

par un séro-diagnostic au 1/1000 ;

par une intra-dermo-réaction à la mélitine positive.

Traitée par l'association streptomycine-sulfadiazine suivi de guérison clinique puis rechute au bout de 15 jours, suivie du même traitement.

Actuellement guérison clinique.

Observation n° 3 :

C... André, entre le 31 mai 1950, dans notre service pour « état fébrile persistant ». 20 ans, 7 mois de service à Istres.

A l'entrée, il se plaint de fièvre depuis le début mai, d'asthénie et de vertiges.

Il raconte : début de l'état actuel vers le 2 mai, par asthénie, anorexie, amaigrissement, état subfébrile.

Il reste à l'infirmerie du corps du 2 au 10 mai.

Le 10 mai, il est hospitalisé à l'hôpital Montolivet pour « amaigrissement et mauvais état général, état subfébrile, anorexie, rate percutable ».

A son arrivée à Montolivet, le malade présente une pyrexie à 41 degrés. On pense à un paludisme contracté à Istres. On pratique un traitement anti-palustre qui amène une apyrexie (quinine plus quinacrine).

Le 26 mai, le malade fait une nouvelle poussée fébrile qui, cette fois ne cède pas aux anti-palustres (nivaquine : 3 x 3 jours).

L'examen du malade est négatif au point de vue clinique si ce n'est un foie un peu congestionné et sensible et une rate palpable à l'inspiration forcée et non douloureuse.

On pense alors à une primo-infection avec révélation d'un paludisme latent contracté à Istres.

Les examens pratiqués à Montolivet montrent :

Le 11-5-50 : urines : sucre et albumine : néant ;

Sang : globules rouges : 5.000.000 ; globules blancs : 9.000, dont polynucléaires neutro : 64 % ; éosino : 2 % ; baso : 1 % ; moyens mono : 13 % ; monocytes : 10 % ; lymphocytes : 10 %.

Pas d'hématozoaires.

Radioscopie pulmonaire : T.P.N.

Le 31 mai, le malade est transféré à l'hôpital Michel-Lévy, avec le diagnostic : « état fébrile persistant ».

L'examen clinique montre un malade pâle, amaigri, une langue saburrale, constipation, des microadénopathie inguinales et cervicales.

Appareil pulmonaire : r. a. s.

Appareil cardio-vasculaire : bruits du cœur légèrement sourds.

Abdomen souple, non douloureux.

Foie non augmenté de volume. Région vésiculaire douloureuse.

Rate : percevable sur trois travers de doigt, non palpable.

Système nerveux : réflexes normaux.

Les examens pratiqués montrent :

Urine : sucre et albumine : néant ;

Sang : Globules rouges : 3.950.000 ;
globules blancs : 4.200 dont :

lymphocytes : 59 ;

Poly neutro : 41 ;

Selles : examen négatif ;

Intra-dermo à la mélitine : négative.

Le 7-6-50 : Séro-diagnostic de Wright : 1/1000.

Radioscopie pulmonaire : T. P. N.

Sédimentation : 1ère heure : 27 mms ; 2ème heure : 40 mms.

Le 10 juin : apparition d'algies articulaires dans l'articulation scapulo-humérale gauche et les phalanges .

La rate est devenue palpable au niveau du rebord costal.

Depuis le 1er juin, la température du malade oscille entre 39 degrés le soir et 37 degrés le matin.

Devant le résultat du séro-diagnostic de Wright on institue le traitement suivant :

— Streptomycine : 1 gr. 50 pendant 10 jours.

— Sulfadiazine : 6 gr. pendant 10 jours.

Ce traitement fait rapidement tomber la température du malade qui se stabilise autour de 37 degrés.

Le 12 juin : intra-dermo à la mélitine : négative.

Le 16 juin : sédimentation : 1ère heure : 32 mms ; 2ème heure : 63 mms.

Le 16 juin : selles : examen négatif.

Le 21 juin : sédimentation : 1ère heure : 34 mms ; 2ème heure : 67 mms.

L'examen du malade montre un foie sensible sous le rebord costal.

Une éruption papuleuse discrète généralisée.

— De plus le malade se plaint d'une diarrhée liquide.

Le 1er juillet l'intra-dermo à la mélitine est positive.

Le 4 juillet : sédimentation : 1ère heure : 13 mms ; 2ème heure : 30 mms.

Sang : globules rouges : 4.800.000 ; globules blancs : 5.000, dont, lymphocytes : 45 ; monocytes : 23 ; poly neutro : 32.

Le 19 juillet le malade sort de l'hôpital cliniquement guéri.

Il s'agit d'une Fièvre de Malte à type fébrile dominant avec de petites algies fugaces et une petite réaction hépatique et de sensibilisation à la streptomycine.

Mélitococcie caractérisée cliniquement par état fébrile, algies fugaces, congestion hépatique, légère splénomégalie.

Biologiquement par séro-diagnostic de Wright : 1/1000.

Intra-dermo-réaction : plus.

Traitée par streptomycine - sulfadiazine.

BIBLIOGRAPHIE

- AUMENIER (R.). — Quelques réflexions à propos de la Fièvre de Malte. *Concours Médical* 21-2-48, p. 347.
- BRAUDE (A. I.), HALL (W. H.) SPINK (W. W.). — Aureomycin therapy in human Brucellosis due to *Brucella Abortus*.
J. A. M. A. n. 12, nov. 19, 1949, pp. 831, 835.
- BACIN (J.). — Quelques réflexions à propos de la Fièvre de Malte. *Concours Médical* 21-2-48, pp. 346, 347.
- BRYER (M. S.), SCHENBACH (E. B.), SCANDLER (C. A.), BLISS (E. A.), LONG (P.). — Aureomycin experimental and clinical investigations. J. A. M. A. sept. 11, 1948, vol. 138, n. 2, pp. 117, 119.
- BRYER (M. S.), SCHENBACH (E. B.), WOOD (R. M.), LONG (P.). — Treatment of acute Brucellosis with Aureomycin. *Bull. of Johns hopkins hospital* 1949, 84, 444, 460.
- CAMBASSEDES. — Le traitement de la Fièvre Ondulante, Paris, Baillière 1935. (Les thérapeutiques nouvelles).
- CARRERE (L.), BERTRAND (L.). — Traitement de la Brucellose expérimentale du cobaye, par l'association streptomycine-sulfaméthylidiazine.
Montpellier Médical n. 2, mars-avril 1950, pp. 118, 120.
- CASTANEDA (M. R.), CARRILLO (C. G.), GUERRERRO (Ibarra G.). — Antibioticos en la Brucellosis.
Presented in the Symposium on antibiotics, academy of Medecine Mexico oct. 1949.
- DAMADE (R.). — Le traitement des Méliococcies par les antibiotiques nouveaux. Les contrôles biologiques.
Journ. de Méd. de Bordeaux, n. 10, oct. 1950, pp. 623, 628.
- DANA (R.), SEBAG (A.), COHEN (J.), BORSONI (G.). — Brucellose et chloromycétine.
Tunisie Médicale n. 8, juill.-août 1950, pp. 719, 726.
- DEBRAY (J.). — Le traitement des Brucelloses.
Sem. Hop. Paris, 30-10-49, n. 80, pp. 3326, 3327.
- DE LAVERGNE (V.), IELLUY (J. E.), VAILLANT. — Le traitement mixte streptomycine-sulfamide des Brucelloses.
Revue Médicale de Nancy 1, 15 déc. 1949, pp. 432, 441.
- DENIER (A.). — Encore sur la Fièvre de Malté. *Concours Médical* 9-7-49, pp. 1653, 1654.
- Traitement de la Fièvre de Malte par la téléroent-gentherapie totale. *Concours Médical* 20-7-46, pp. 761, 762.
- DESMONTS (Th.), ABOUDARAN (G.). — L'antagonisme de résistance à la streptomycine et à la sulfadiazine dans le traitement alterné de la méliococcie. *Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale* n. 616, mars 1950, pp. 204, 206.

- DONATI (G.), BENATI (F.). — Le traitement de la Fièvre de Malte par les antibiotiques associés (pénicilline, streptomycine, sulfadiazine). *Minerva Médica*, 2, 45, 15 sept. 1949, pp. 339, 343. In *Sem. Hop. Paris* n. 26, 6-4-50, pp. 1232.
- EISELE (W. C.), MAC CULLOUGH (N. B.). — Combined streptomycin and sulfadiazine treatment in Brucellosis. *J. A. M. A.* déc. 20 1947, 135, 16, pp. 1053, 1055.
- FABIANI (G.). — Les notions récentes dans le traitement des brucelloses. *Cahiers médicaux de l'Union Française*, n. 32, juillet-août-sept. 1949, pp. 480, 486.
- FABIANI (G.), COLOMBANI (Melle). — Le traitement des brucelloses. *Cahiers Médicaux de l'Union Française*, n. 22, juillet-août-sept. 1948, pp. 559, 569.
- FIESSINGER (Ch.). — Le traitement actuel des brucelloses. *Journ. des Praticiens*, n. 37, 15-9-49, pp. 457, 459.
- FINCH (G. H.). — La streptomycine dans la Fièvre Ondulante. *J. A. M. A.* 2, 5, mai 1947, pp. 485, 490. In *Sem. Hop. Paris* n. 3, 10-1-48, p. 96.
- FINLAND (M.), COLLINS (H. S.), PAINE (T. F.). — Aureomycin; a new antibiotic. *J. A. M. A.* nov. 27, 1948, vol. 138, n. 13, pp. 946, 949.
- FORISSIER (M.). — A propos du traitement de la Méliococcie. *Concours Médical*, 9-7-49, p. 1653.
- GIRARD (M.). — Le traitement de la Fièvre de Malte. *Journ. de Médecine de Lyon*, n. 739, 20-10-50, pp. 877, 878.
- GREEN (Th. W.). — Failures with aureomycin in the treatment of infections with « brucella Suis ». *J. A. M. A.* n. 5, sept. 30, 1950, pp. 380, 382.
- GRIGGS (J. F.). — Conclusions on treatment after ten years. Chronic Brucellosis. *J. A. M. A.* april 3, 1948, vol. 136, n. 14, pp. 911, 914.
- GUILLEMIN (J.). — Mouvement thérapeutique. Le traitement des Brucelloses par l'association streptomycine-sulfadiazine. *Sem. Hop. Paris*, n. 41, 30-5-48, pp. 1345, 1346.
- HARRIS (H. J.), PAGE (C. J.). — Streptomycin and sulfadiazine (combined) in chronic Brucellosis. *J. A. M. A.* may 22, 1948, vol. 137, n. 4, pp. 363, 364.
- HARRIS (H. J.). — Aureomycin and chloramphenicol in brucellosis. With special reference to side effects. *J. A. M. A.* jan. 21, 1950, vol. 142, n. 3, pp. 161, 165.
- HEILMAN (F. R.). — The effect of combined treatment with aureomycin and di-hydrostreptomycin on Brucella infections in mice. *Proc. Staff. Meet. of Mayo clin.*, 24, 133, 137 (March. 16) 1949.
- HERRELL (W. E.), BARBER (Th. E.). — *J. A. M. A.* juin 18, 1949, 140, 7, p. 609.
- HOWE (C.), HEYL (J. T.). — Traitement par la streptomycine de la brucellose aigue : report d'un cas et revue de la littérature. *New England Journ. of Med.* 238, 13, 25-3-48, pp. 431, 434. In *sem. Hop. Paris* n. 68, 10-9-48, p. 2212.
- HERRELL (W. E.), BARBER (T. E.). — A new Method for treatment of brucellosis. *J. A. M. A.* n. 7, oct. 14, 1950, pp. 519, 524.

- JANBON (M.), BERNARD (L.). — A propos du traitement de la brucellose humaine à *Brucella Melitensis* par l'association streptomycine-sulfadiazine. (C. R. de la Soc. Méd. et Biol. de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen, séance du 2-7-48, section Médicale et Biologique). In Montpellier Médical n. 6, T. XXXIII, XXXIV, nov.-déc. 1948, p. 378.
- JANBON (M.) et BERTRAND (L.). — Le traitement de la Brucellose humaine à *Brucella Melitensis* par l'association synergique streptomycine-sulfadiazine. Presse Médicale n. 53, 20-8-49, pp. 753, 754.
- La place des antibiotiques (streptomycine, auréomycine, chloromycétine) dans le traitement de la Fièvre de Malte. Concours Médical 29-10-49, pp. 2460, 2462.
- Les adénomégalies dans la Brucellose humaine. Leur valeur diagnostique et pronostique. Presse Médicale 26-11-49, n. 74, pp. 1082, 1083.
- JANBON (M.). — La vaccinothérapie intra-veineuse des Brucelloses (ses possibilités et ses limites). Concours Médical 18-6-49, pp. 1467, 1470.
- JANBON (M.), BERTRAND (L.), SALVAING (J.). — La spondylarthrite cervicale mélitensique. Presse Médicale 14-6-50, n. 38, pp. 678, 680.
- JANBON (M.), BERTRAND (L.). — L'auréomycine et la chloromycétine dans le traitement de la Brucellose humaine à *Brucella Melitensis*. Sem. Hop. Paris, n. 65, 2-9-50, pp. 3127, 3131.
- JANBON (M.), BERTRAND (L.), COMBIER (Ch.), PUECH (P.). — Le chloramphenicol (Cl.) dans le traitement de la Brucellose humaine à *brucella Melitensis*. Sem. Hop. Paris, 10-9-50, n. 57, p. 3591.
- JANBON (M.), BERTRAND (L.). — Première expérience du traitement de la Brucellose à « *Brucella Melitensis* » par l'auréomycine (résultats dans 50 cas dont 32 avec un recul minimum de 6 mois). Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris, n. 25, 26, séance du 20-10-50, pp. 1352, 1360.
- KAPLAN (M. M.). — Nos connaissances actuelles sur les Brucelloses. Bull. Org. Mondiale Santé n. 2, 1950, pp. 309, 322.
- KILLOUGH (J. H.), MAGILL (Gordon B.), SMITH (R. C.). — Terramycin, chloramphenicol and aureomycin in acute brucellosis. A preliminary report. J. A. M. A. Feb. 24, 1951, vol. 145, n. 8, pp. 553, 556.
- KIRBY (W. M. M.). — Recent trends in antibiotic therapy. J. A. M. A. Sept. 16, 1950, vol. 144, n. 3, pp. 233, 236.
- KHOURY (M. B.). — L'auréomycine dans le traitement des Brucelloses. Revue Médicale Moyen-Orient n. 4, oct. - déc. 1950, pp. 401, 402.
- LECLERC (H.). — A propos de deux traitements phytothérapiques de la Fièvre de Malte. Presse Médicale 20-8-49, n. 53, p. 762.
- LINDECK (H. E.). — Aureomycin in brucellosis. British Méd. Journ. n. 4660, avril 29, 1950, pp. 985, 986.
- LIVE (I.), PERLING (F. R.), SUBBS (E. L.). — La streptomycine dans la brucellose expérimentale (American Journ. of Med. Sciences, T. CCXI, mars 1946, pp. 267, 273). In Paris-Médical n. 36, 7-9-46, p. 400).

- Mac KULLOUGH (N. B.), EISELE (C. W.). — Toxic réactions during streptomycin-sulfadiazine therapy of brucellosis. J. A. M. A. 139, 2, janv. 8, 1949, pp. 80, 82.
- MAGOFFIN (R.), ANDERSON (D.), SPINK (W. W.). — Therapy of experimental brucella infection in the developing chick embryo. IV, therapy with aureomycin. Journ. immunol. 1949, 62, 125.
- MARCHE (J.). — Données nouvelles sur les brucelloses par les antibiotiques (sulfadiazine, streptomycine, auréomycine) Suppl. du Paris Médical n. 4, juill.-août 1950, pp. 102, 105.
- MORIN (M.). — Brucellose. Presse Médicale n. 28, 3-5-50, pp. 497, 498.
- PARTACHNIKOV. — Le sérum antiréticulocytococcique dans les Brucelloses. Journ. Méd. d'Ukraine 1945, 14, 201. In Sem. Hop. Paris, 20-10-49, n. 80, pp. 3226, 3227.
- PUIG (R.). — Traitement de la Fièvre de Malte par l'auréomycine. Journ. Méd. de Lyon, 5-12-50, pp. 1027, 1032.
- RAVAULT (P. P.). — Eléments de pathologie interne. T. II, La Fièvre Ondulante, pp. 681, 687.
- RAYBAUD (A.). — Un remède empirique de la Fièvre Ondulante L'œnéolé de « chardon bénit ». Provence Médicale Février 1944, pp. 8, 11.
- RALSTON (R. J.), JAYNE (E. H.). — Treatment of chronic brucellosis with chloramphenicol and aureomycin. J. A. M. A. janv. 21, 1950, vol. 142, n. 3, pp. 159, 161.
- ROGAS (H. J. J.). — Streptomycin et Fièvre de Malte. Revista clinica española Madrid 37, 2, 30-4-50, pp. 110, 117. In Sem. Hop. Paris 26-10-50, n. 79, p. 4137.
- ROMER (C.). — Treatment of Abortus fever with sulfonamides and blood transfusion. British Méd. Journ. n. 4604, juin 11, 1949, pp. 1035, 1036.
- ROUQUES (L.). — Les ostéo-arthrites vertébrales des brucelloses. Presse Médicale 27-3-48, n. 18, p. 223.
- RUDOLF (M.), BAUD (F.). — Streptomycine et sulfadiazine associées dans le traitement de la Fièvre de Malte. Centre Médical n. 9, nov. 1949, pp. 261, 263.
- SAVY (P.). — Traitement de la mélitococcie. Traité de thérapeutique clinique T. III, pp. 3392, 3402.
- SCHNEIDER (J.). — Le traitement des brucelloses par les antibiotiques. Tunisie Médicale n. 1, janv. 1950, pp. 63, 83.
- Le traitement des brucelloses. Bull. Médical n. 13, 1-7-50, pp. 313, 323.
- SCOWEN (E. F.), GARROD (L. P.). — The streptomycin sulfadiazine treatment of undulant fever. British Méd. Journ. 4590, 25-12-48, pp. 1099, 1101.
- SOHIER - DARBON. — Remarques sur l'emploi de l'association streptomycine sulfaméthylidiazine injectable et de l'auréomycine et des chocs dans le traitement des brucelloses. Gaz. de la Santé Publique, oct. 1949, pp. 170.
- SPINK (W. W.) HALL (W. H.), SHAFFER (J.), BRAUDE (A. I.). — Treatment of brucellosis with streptomycin and a sulfonamide drug. J. A. M. A. 139, 6, feb. 5, 1949, pp. 352, 356.

- SPINK (W. W.), HALL (W. H.), SHAFFER (J. M.), BRAUDE (A. I.) — Human Brucellosis, its specific treatment with a combination of streptomycin and sulfadiazine. J.A.M.A. Febr. 7, 1948, Vol. 136, n. 6, pp. 382-387.
- SPINK (W. W.), BRAUDE (A. I.), RUIZ CASTANEDA - ROVERTO SYLVA GOYTIA. — Aureomycin therapy in human brucellosis due to brucella Melitensis. J.A.M.A., décembre 18, 1948, 138, 16, pp. 1145-1148.
- TAPIE (J.), LAPORTE (J.), PINEL MONNIER. — Etude critique de 17 cas de brucelloses traités par la streptomycine associée ou non à la sulfadiazine. Paris-Médical T. XXIX, n. 33, 3-9-49, pp. 401, 411.
- WALLEY (J. F. L.), COOPER (T. V.). — A case of undulant fever treated by chloramphenicol. Bri. Méd. Journ. July 30 pp. 265-266.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.

Même sous la menace je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs Pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

LE TRAITEMENT DE LA FIÈVRE DE MALTE

HISTORIQUES - DONNÉES ACTUELLES

PREMIERE PARTIE

GENERALITES SUR LA FIEVRE DE MALTE

1. — Historique de la maladie.
2. — Etiologie.
3. — Anatomie pathologique.
4. — Extension de la maladie.
5. — Etude clinique.

DEUXIEME PARTIE

BUT DE LA THERAPEUTIQUE ET HISTORIQUE DES MOYENS

1. — Agents physiques.
2. — Agents chimiques.
3. — Agents biologiques.

TROISIEME PARTIE

ARSENAL THERAPEUTIQUE ACTUEL

1. — Les Sulfamides.
2. — L'Association Sulfamides-Transfusions sanguines.
3. — La Streptomycine.
4. — L'Association Streptomycine-Sulfamides.
5. — L'Auréomycine.
6. — La Chloromycétine.
7. — La Terramycine.
8. — Les Associations Médicamenteuses récentes
 - a) Les Associations d'Antibiotiques
 - b) Vaccinothérapie intra-veineuse associée aux Antibiotiques.

CONCLUSIONS

OBSERVATIONS

BIBLIOGRAPHIE

SERMENT D'HIPPOCRATE

